



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

[www.reumatologia.com.br](http://www.reumatologia.com.br)



## Artigo original

# Posicionamento sobre o uso de tofacitinibe no algoritmo do Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide



Licia Maria Henrique da Mota<sup>a,b,\*</sup>, Bóris Afonso Cruz<sup>c</sup>, Cleandro Pires de Albuquerque<sup>d</sup>,  
Deborah Pereira Gonçalves<sup>e,f,g</sup>, Ieda Maria Magalhães Laurindo<sup>h,i</sup>,  
Ivanio Alves Pereira<sup>j,k</sup>, Jozélio Freire de Carvalho<sup>l</sup>, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro<sup>m</sup>,  
Manoel Barros Bertolo<sup>n,o</sup>, Maria Raquel da Costa Pinto<sup>p,q</sup>, Paulo Louzada-Junior<sup>r</sup>,  
Ricardo Machado Xavier<sup>s,t</sup>, Rina Dalva Neubarth Giorgi<sup>u</sup> e Rodrigo Aires Corrêa Lima<sup>v</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>c</sup> Biocor Instituto, Nova Lima, MG, Brasil

<sup>d</sup> Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>e</sup> Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>f</sup> Serviço de Reumatologia, Hospital Geral Dr. César Cals, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>g</sup> Programa de Residência Médica em Reumatologia, Hospital Geral Dr. César Cals, Fortaleza, CE, Brasil

<sup>h</sup> Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>i</sup> BiobadaBrasil, Brasil

<sup>j</sup> Disciplina de Reumatologia, Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul), Florianópolis, SC, Brasil

<sup>k</sup> Núcleo de Reumatologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

<sup>l</sup> Hospital Aliança, Salvador, BA, Brasil

<sup>m</sup> Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>n</sup> Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

<sup>o</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

<sup>p</sup> Ambulatório de Artrite Reumatoide, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>q</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>r</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>s</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>t</sup> Serviço de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>u</sup> Serviço de Reumatologia, Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira (HSPE-FMO), São Paulo, SP, Brasil

<sup>v</sup> Serviço de Reumatologia, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil

\* Autor para correspondência.

E-mails: [licia@unb.br](mailto:licia@unb.br), [liciamhmota@gmail.com](mailto:liciamhmota@gmail.com) (L.M.H. Mota).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.004>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 9 de agosto de 2015

Aceito em 11 de agosto de 2015

On-line em 26 de setembro de 2015

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Tratamento

Brasil

Tofacitinibe

## R E S U M O

Em 2014, o tofacitinibe, um medicamento modificador do curso da doença (MMCD) sintético, alvo-específico, inibidor seletivo das Janus quinases (JAK), foi aprovado para uso no Brasil. Este documento de posicionamento tem o objetivo de atualizar as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) sobre o tratamento da artrite reumatoide (AR) no Brasil, especificamente com relação ao uso de MMCD sintéticos alvo-específicos. O método dessa recomendação incluiu revisão bibliográfica de artigos científicos, feita na base de dados Medline. Após a revisão, foi produzido um texto, que responde a perguntas na estrutura PICO, e considera questões de eficácia e segurança do uso do tofacitinibe para tratamento de AR em diferentes situações (como primeira linha de tratamento, após falha ao metotrexato [MTX] ou outros MMCD sintéticos convencionais, após falha da terapia biológica). Com base nas evidências existentes, e considerando os dados disponíveis sobre eficácia, segurança e custo das medicações disponíveis para tratamento da doença no Brasil, a Comissão de AR da SBR, após processo de discussão e votação de propostas, estabeleceu o seguinte posicionamento sobre o uso de tofacitinibe para o tratamento da AR no Brasil: "Tofacitinibe, em monoterapia ou em associação ao MTX, é uma opção para os pacientes com AR em atividade moderada ou alta, após falha de pelo menos dois esquemas com diferentes MMCD sintéticos e um esquema de MMCD biológico". O grau de concordância com essa recomendação foi 7,5. Esse posicionamento poderá ser revisto nos próximos anos, com a maior experiência adquirida com o uso do medicamento.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

**Update on the 2012 Brazilian Society of Rheumatology Guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis: position on the use of tofacitinib**

## A B S T R A C T

In 2014, tofacitinib, a target-specific, synthetic disease modifying anti rheumatic drug (DMARD) and a selective inhibitor of Janus kinase (JAK) was approved for use in Brazil. This position paper aims to update the recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology (SBR) on the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in Brazil, specifically regarding the use of target-specific synthetic DMARDs. The method of this recommendation consisted of a literature review of scientific papers held on the Medline database. After this review, a text was produced, answering questions in PICO structure, considering efficacy and safety issues of tofacitinib use for RA treatment in different scenarios (such as first-line treatment after failure with methotrexate [MTX] or other conventional synthetic DMARDs after failure with biological therapy). Based on existing evidence, and considering the available data on efficacy, safety and cost of medications available to treat the disease in Brazil, the RA Commission of SBR, after a process of discussion and voting on proposals, established the following position on the use of tofacitinib for treatment of RA in Brazil: "Tofacitinib, alone or in combination with MTX, is an alternative for RA patients with moderate or high activity after failure of at least two different synthetic DMARDs and one biological DMARD." The level of agreement with this recommendation was 7.5. This position may be reviewed in the coming years, in the face of a greater experience with the use of this medication.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Treatment

Brazil

Tofacitinib

**Introdução**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica, inflamatória, autoimune, que se caracteriza pelo comprometimento da membrana sinovial das articulações periféricas. Estima-se que a prevalência da AR seja de 0,5% a 1% da população, predomina no sexo feminino e na faixa dos 30 aos 50 anos.<sup>1</sup>

O tratamento da AR progrediu de forma substancial nas últimas décadas, em razão do grande avanço no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da doença, do

desenvolvimento de novas classes terapêuticas e da implantação de diferentes estratégias de tratamento e acompanhamento dos pacientes, como controle intensivo da doença e intervenção na fase inicial dos sintomas.<sup>1</sup>

Em 2012 e 2013, a Comissão de AR da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) publicou uma série de documentos com o objetivo de fazer recomendações sobre o diagnóstico e tratamento da AR no Brasil. O propósito desses documentos foi estabelecer diretrizes consensuais para o tratamento da AR no Brasil e definir e embasar os reumatologistas brasileiros,

com evidências obtidas em estudos científicos e a experiência de uma comissão de especialistas no assunto, a fim de homogeneizar a abordagem terapêutica da AR, dentro do contexto socioeconômico brasileiro, e manter a autonomia do médico na indicação/escolha das opções terapêuticas disponíveis.<sup>2-5</sup>

Na ocasião, os documentos previam que, em função da rápida evolução dos conhecimentos nesse campo da ciência, seria necessário fazer atualizações periódicas de tais recomendações.

Desde então, foi aprovada para uso no Brasil uma medicação pertencente a uma classe diferente das drogas anteriormente existentes, o tofacitinibe, um medicamento modificador do curso da doença (MMCD) sintético, alvo-específico, inibidor seletivo das Janus quinases (JAK).<sup>6</sup> O tofacitinibe foi submetido para aprovação na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 18 de abril de 2012 e aprovado em 8 de dezembro de 2014.<sup>7</sup>

Dessa forma, fez-se necessária uma atualização circunstancial do Consenso de Tratamento anteriormente publicado pela SBR, com a finalidade de estabelecer o posicionamento da Comissão de AR sobre o uso de MMCD sintéticos alvo-específicos no Brasil.

## Objetivo

Esse documento de posicionamento tem o objetivo de atualizar as recomendações da SBR sobre o tratamento da AR no Brasil, especificamente com relação ao uso de MMCD sintéticos alvo-específicos.

## Método

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi feita na base de dados Medline. A busca de evidência partiu de cenários clínicos reais e usaram-se palavras-chave (MeSH terms): *Arthritis, Rheumatoid, Therapy, Efficacy, Safety, Prognosis, Remission, Tofacitinib, Herpes zoster vaccine*. Foram avaliados artigos publicados até maio de 2015.

Após a revisão bibliográfica, foi produzido um texto que responde a perguntas na estrutura PICO (do inglês *Population/patient, Intervention/indicator, Comparator/control, Outcome*)<sup>8</sup> e considera questões de eficácia e segurança do uso do tofacitinibe para tratamento de AR em diferentes situações (como primeira linha de tratamento, após falha ao metotrexato [MTX] ou outros MMCD sintéticos convencionais, após falha da terapia biológica).

Com base na revisão feita e na opinião dos especialistas, foram elaboradas propostas de recomendações sobre o uso de tofacitinibe, submetidas a rodadas sucessivas de votação entre os membros da Comissão, reunidos presencialmente para esse fim, até haver aprovação do posicionamento (recomendação). Foi também estabelecido o grau de concordância com o texto da recomendação aprovada, em uma escala numérica de 0 (discordo completamente) a 10 (concordo completamente). O grau de concordância final foi calculado pela média dos valores atribuídos individualmente por parte de cada um dos membros da Comissão. Em função da recomendação aprovada, foi elaborada uma atualização do fluxograma para o tratamento

da AR no Brasil, considerando um cenário de inserção do tofacitinibe.

## Tofacitinibe – aspectos gerais

O tofacitinibe é um inibidor preferencial da JAK1/JAK3 (membros da família de tirosina quinases Janus Kinase intracelulares, que fazem a transdução dos sinais mediados por citocinas pela via sinalizadora JAK-STAT). É indicado para pacientes com AR ativa que tenham apresentado falha terapêutica a MMCD sintéticas ou aos agentes inibidores do TNF (TNFi). Pode ser usado associado aos MMCD sintéticos ou em monoterapia.<sup>6</sup> A posologia aprovada do tofacitinibe é de um comprimido de 5 mg duas vezes ao dia.<sup>7</sup>

Em relação aos principais efeitos adversos, o perfil de segurança se assemelha ao dos fármacos imunomoduladores biológicos, com aumento de incidência de infecções graves, tuberculose e herpes zoster em relação ao grupo controle. A incidência do herpes zoster observada foi superior à reportada para os demais agentes imunobiológicos, na sua maioria casos não graves. Alterações laboratoriais observadas incluem aumento de colesterol total, das frações lipoproteína de baixa densidade – LDL (do inglês *low density lipoprotein*) e de alta densidade – HDL (do inglês *high density lipoprotein*), reversíveis com tratamento específico, neutropenia e linfopenia, elevação de enzimas hepáticas, da creatinofosfoquinase (CPK) e pequena elevação na creatinina (sem associação com aumento na incidência de insuficiência renal). Aumento de incidência de malignidades, câncer de pele não melanoma e doenças linfoproliferativas não foram observados até o momento, mas deve-se manter estrita vigilância, considerando tratar-se de potente agente imunossupressor. De forma resumida, os pacientes com AR que irão receber tofacitinibe devem ser avaliados, antes do início do tratamento, com relação a possível tuberculose latente (prova tuberculínica, radiografia de tórax e história de contato prévio com infectados por tuberculose) e periodicamente monitorados com hemograma, avaliação da função renal, dosagem de enzimas hepáticas e lipidograma.<sup>9-15</sup>

O custo do tofacitinibe é elevado, similar, de forma geral, aos MMCD biológicos.

## O tofacitinibe é uma droga segura e eficaz para o tratamento de pacientes com AR, como primeira linha de tratamento?

O uso de tofacitinibe como primeira linha de tratamento em pacientes com AR foi avaliado em um estudo no qual pacientes que não haviam recebido MTX, ou que não haviam usado MTX em doses terapêuticas, foram randomizados para receber tofacitinibe na dose de 5 mg duas vezes ao dia, tofacitinibe na dose de 10 mg duas vezes ao dia ou MTX.<sup>14</sup>

## Eficácia

Neste estudo, tofacitinibe mostrou-se superior ao MTX no controle de sinais e sintomas (ACR70 em seis meses: 25,5% no grupo que recebeu tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia, 37,7% no grupo de tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia e 12% dos pacientes que receberam MTX,  $p < 0,001$ ). ACR70 foi uma melhoria de 70% no escore do American College of

Rheumatology [ACR]). Existiu também redução do dano estrutural significativamente maior nos pacientes que receberam tofacitinibe em comparação com os pacientes que receberam MTX, (progressão do índice de Sharp modificado em seis meses de 0,2 ponto no grupo de 5 mg e <0,1 ponto no grupo 10 mg de tofacitinibe, em comparação com 0,8 no grupo que recebeu MTX;  $p < 0,001$  para ambas as comparações).<sup>14</sup>

#### Segurança

Cinco casos de neoplasia, incluindo três de linfoma, foram relatados no grupo que recebeu tofacitinibe, em comparação com um caso no grupo que recebeu MTX. Infecções, incluindo herpes zoster, foram mais comuns nos pacientes que receberam tofacitinibe, que também se associou a elevação de creatinina, LDL e HDL.<sup>14</sup>

Tal estudo sugere que tofacitinibe é eficaz no controle de sinais e sintomas e na redução de dano estrutural como primeira linha de tratamento em pacientes com AR. O uso de tofacitinibe em combinação com outros MMCD não foi avaliado nessa população. O benefício do tofacitinibe deve ser avaliado no contexto dos efeitos adversos descritos.

#### **O tofacitinibe é uma droga segura e eficaz para o tratamento de pacientes com AR, após falha ao MTX ou outros MMCD sintéticos?**

#### Eficácia

Seis revisões sistemáticas com metanálise avaliaram a eficácia do tofacitinibe comparado com placebo, no tratamento de pacientes com AR, após resposta inadequada a MMCD.<sup>16-21</sup> Zhang et al.<sup>16</sup> analisaram dez estudos randomizados, com 4.929 pacientes. Tofacitinibe foi superior ao placebo, na avaliação pela resposta ACR20 (20% de melhoria no escore do ACR), escore HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) e DAS28 (Disease Activity Score – baseado na contagem de 28 articulações), na semana 12 (em monoterapia ou combinado com MTX) e na semana 24 (combinado com MTX; dados de monoterapia não disponíveis). Song et al.<sup>17</sup> incluíram cinco estudos randomizados, com 1.590 pacientes. Tofacitinibe nas doses de 5 mg e 10 mg (duas vezes ao dia) mostrou-se superior ao placebo em todos os desfechos de eficácia avaliados: resposta ACR20, contagens de juntas dolorosas e edemaciadas, escalas visuais de dor e de avaliação global pelo médico e pelo paciente, escore HAQ-DI e níveis de proteína C reativa (PCR).

Berhan<sup>18</sup> conduziu metanálise com oito ensaios randomizados, com 2.513 pacientes com AR, após resposta inadequada a MMCD ou biológico. A razão de chances para resposta ACR20 foi quatro vezes maior com o tofacitinibe na comparação com placebo (OR = 4,15; IC95%: 3,23 a 5,32). Os resultados do tofacitinibe combinado com MTX ou em monoterapia não diferiram significativamente entre si. Houve redução no escore HAQ-DI em pacientes tratados com tofacitinibe comparados com os controle (diferença média padronizada = -0,62; IC95% = -0,735 a -0,506). He et al.<sup>19</sup> analisaram oito estudos randomizados, com 3.791 pacientes com AR, após resposta inadequada ao MTX. Maiores taxas de resposta ACR20 na semana 12 ocorreram com tofacitinibe nas doses de 5 mg (risco relativo - RR = 2,20; intervalo de confiança 90% - IC95%: 1,58 a

3,07) e 10 mg (RR = 2,38; IC95%: 1,81 a 3,14) em comparação com placebo. Houve manutenção das respostas na semana 24.

Kawalec et al.<sup>20</sup> compilaram oito estudos randomizados, compararam tofacitinibe com placebo no tratamento de AR, após resposta inadequada a MMCD sintético ou biológico. Tofacitinibe foi superior ao placebo nas taxas de resposta ACR20, ACR50 e ACR70, após 12 semanas de tratamento ( $p < 0,0001$  para todas as comparações). Tofacitinibe também resultou em melhoria no HAQ-DI, na comparação com placebo. Kaur et al.<sup>21</sup> fizeram uma revisão sistemática (sem metanálise) de oito ensaios randomizados de fase II e III e compararam tofacitinibe com placebo, em pacientes com AR, após resposta inadequada a MMCD sintético ou biológico. Tofacitinibe foi superior a placebo, após 12 semanas de tratamento, nas respostas ACR20 e ACR50 e na redução do escore HAQ-DI. No conjunto, as seis revisões sistemáticas incluíram 12 publicações, referentes a 11 ensaios clínicos randomizados.<sup>9-13,22-28</sup> Os achados corroboram a eficácia do tofacitinibe combinado com o MTX ou em monoterapia no tratamento da AR.

Dois estudos randomizados avaliaram tofacitinibe e adalimumabe em grupos paralelos, comparados com placebo.<sup>10,27</sup> Não houve comparação direta entre tofacitinibe e adalimumabe. No primeiro estudo ( $n = 384$ ), as taxas de resposta ACR20 na semana 12 foram de 59,2% e 70,5% com tofacitinibe nas doses de 5 mg e 10 mg, respectivamente, e de 22% no grupo-placebo ( $p < 0,0001$ ). Diferenças em favor do tofacitinibe também foram encontradas nas respostas ACR50 (50% de melhoria no escore do ACR) e ACR70, DAS28, HAQ-DI, SF-36 (Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey) e na avaliação da fadiga pelo Facit-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue). Adalimumabe, nesse estudo, não diferiu significativamente do placebo na maioria dos desfechos.<sup>27</sup> Em outro estudo ( $n = 717$ ), as taxas de resposta ACR20 após seis meses de tratamento foram de 51,5% e 52,6% nos grupos com tofacitinibe 5 mg e 10 mg respectivamente, de 47,2% nos indivíduos com adalimumabe e de 28,3% no grupo-placebo ( $p < 0,001$  para todas as comparações com placebo). Também houve mais indivíduos em remissão (DAS28  $\leq 2,6$ ), após seis meses, nos grupos de tratamento ativo. As respostas foram sustentadas até o 12º mês de seguimento.<sup>10</sup>

Van der Heijde et al.<sup>11</sup> conduziram estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, para avaliação de prevenção de dano estrutural pelo tofacitinibe, em 797 pacientes com AR. Após seis meses de tratamento (dados de análise interina), tofacitinibe na dose de 10 mg (duas vezes ao dia) reduziu significativamente a progressão do escore total modificado de Sharp/van der Heijde na comparação com placebo.

Os dados disponíveis, provenientes de estudos de fase II e III, indicam que tofacitinibe é eficaz no tratamento de AR após falha com MMCD.

#### Segurança

Os resultados de segurança do tofacitinibe aqui relatados são baseados em estudos de extensão prolongada, que englobaram 4.102 pacientes, provenientes de ensaios clínicos randomizados de fase I,<sup>29,30</sup> II<sup>22,23,25,27</sup> e III.<sup>9-13,28,31</sup> De forma geral, foi observada descontinuação do tratamento em 842 pacientes (20,8%), em 437 (10,7%) foi descontinuada por eventos adversos. Os principais eventos adversos



associados a descontinuação foram infecções e alterações laboratoriais (anemia, neutropenia, linfopenia, alterações das enzimas hepáticas, elevação sérica do colesterol, da LDL e da creatinina).<sup>32</sup>

As infecções mais frequentes foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e infecção do trato urinário. Infecções de especial interesse, como herpes zoster e tuberculose, foram observadas mais frequentemente em pacientes asiáticos, nos quais o risco de desenvolvimento de herpes zoster foi mais elevado (6,7 eventos por 100 pacientes-ano) quando comparados com pacientes brancos (3,7 eventos por 100 pacientes-ano).<sup>32</sup> O risco de desenvolvimento de tuberculose foi avaliado em modelo por Maiga et al.<sup>33</sup> Eles mostraram que o tofacitinibe pode induzir a reativação da infecção latente da tuberculose (ILT), pois o medicamento induz um aumento na replicação da micobactéria. Os estudos de extensão prolongada relataram a ocorrência de 10 casos de tuberculose nos 4.102 pacientes, reforçaram a recomendação da pesquisa de ILTB antes do início do tratamento com tofacitinibe.<sup>32</sup> As manifestações gastrointestinais mais frequentes foram diarreia (4,4%), náusea (3,3%) e gastrite (2,5%). Apesar do relato de perfurações gastrointestinais, a ocorrência dessas não diferiu das que ocorreram com usuários de MMCD biológicos e não biológicos (0,5 a 0,17 evento por 100 pacientes-ano)<sup>34,35</sup>

Em relação às alterações laboratoriais, esses efeitos foram caracterizados como leves a moderados, não foi, na maioria dos casos, necessária a descontinuação definitiva do tratamento com tofacitinibe.<sup>32</sup> Em relação à anemia, a redução da hemoglobina abaixo de 7 g/dl ou redução maior do que 3 g/dl foi observada em 1% dos pacientes. A maioria dos pacientes que apresentaram anemia teve redução de valores de hemoglobina entre 1 a 2 g/dl (12,7%). A ocorrência de neutropenia foi de 4,9%. Nenhum paciente apresentou contagem de neutrófilos inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> e 3,9% apresentaram contagem de neutrófilos entre 1.500 a 1.999. Elevação das enzimas hepáticas ocorreu em 35% dos pacientes. O achado mais comum foi a elevação de uma vez o valor da normalidade (29,7%). Essas alterações foram transitórias ou não determinaram a suspensão do tratamento. A elevação de três vezes o valor da normalidade ocorreu em 1,2% dos pacientes, cujos valores normalizaram após a suspensão do tratamento com tofacitinibe. A elevação da creatina foi observada em 3,3% dos pacientes, reversível e transitória, e não parece estar relacionada com insuficiência renal aguda ou pioria progressiva da função renal.<sup>32,36</sup> O uso do tofacitinibe aumenta os valores séricos do colesterol, da LDL e da HDL. A média de elevação dos valores de colesterol foi de 13 mg/dl, valor semelhante ao observado com a elevação da HDL. O real significado dessas moderadas elevações do perfil lipídico ainda não está bem estabelecido.<sup>37</sup>

Em relação à ocorrência de neoplasias, Curtis et al. analisaram 5.671 pacientes que usaram tofacitinibe em seis estudos de fase II, seis estudos de fase III e dois estudos de extensão prolongada. Eles observaram a ocorrência de 107 neoplasias (excluindo câncer de pele não melanoma). A neoplasia mais comum foi câncer de pulmão (n = 24), seguida por neoplasia de mama (n = 19), linfoma (n = 10) e câncer gástrico (n = 5). A taxa de malignidade por intervalos de seis meses de exposição ao tofacitinibe permaneceu estável durante o período de tempo analisado. As taxas de incidência dessas neoplasias estavam

dentro do esperado para pacientes com AR com atividade moderada ou grave.<sup>38</sup>

### **O tofacitinibe é uma droga segura e eficaz para o tratamento de pacientes com AR, após falha a drogas biológicas?**

#### **Eficácia**

Um estudo de fase III, de seis meses de duração, duplo-cego controlado com placebo e de grupos paralelos foi feito em pacientes com AR moderada ou grave, que não haviam respondido ou haviam sido intolerantes a um ou mais TNFi.<sup>12</sup> Todos os pacientes envolvidos no estudo faziam uso e permaneceram em uso de MTX. Foram incluídos 399 pacientes (133 no grupo de tofacitinibe 5mg-duas tomadas ao dia, 134 no grupo de tofacitinibe 10mg-duas tomadas ao dia e 132 no grupo placebo). Após três meses, os pacientes do grupo placebo foram distribuídos pelos grupos de 5 mg ou 10 mg de tofacitinibe. A maioria dos pacientes era mulher (80,3%), branca (84,8%), com média de 54,4-55,4 anos e duração média de doença de 11,3-13 anos. O número médio de tratamentos prévios com TNFi foi de 1,4-1,5 (64% haviam recebido previamente um TNFi, 26% dois e 8% três ou mais). O uso do TNFi havia sido descontinuado por falta de eficácia em 65,2%, por falta de eficácia e intolerância em 19,8% e apenas por intolerância em 13,8%. Os valores médios basais do HAQ-DI e o DAS28 (velocidade de hemossedimentação - VHS) variaram de 1,5-1,6 e 6,4-6,5, respectivamente. Os objetivos primários do estudo foram avaliar a taxa de resposta ACR20, a variação média em relação ao início do tratamento do HAQ-DI e as taxas do índice de atividade de doença (DAS)28-VHS menor do que 2,6 no fim de três meses.<sup>12</sup>

Após três meses, a resposta ACR20 do grupo do tofacitinibe 5 mg foi de 41,7% (55 de 132; [IC 95% versus placebo 6,06-28,41]; p = 0,0024), versus placebo 24,4% (32 de 131). Também após três meses, a resposta ACR50 do grupo do tofacitinibe 5 mg foi de 26,5% (35 de 132; [9,21-27,02]; p < 0,0001), versus placebo (8,4%; 11 de 131) e a resposta ACR70 do grupo do tofacitinibe 5 mg foi de 13,6% (18 de 132; [5,89-18,32]; p < 0,0001) versus placebo, 1,5% (dois de 131). Ainda após três meses, a variação da média dos mínimos quadrados (LSM - *least squares mean*) em relação à linha de base no HAQ-DI foi de -0,43 ([IC 95% -0,36 a -0,15]; p < 0,0001) para o grupo do tofacitinibe 5 mg versus placebo, -0,18. Melhoria do HAQ-DI de 0,22 ou mais foi observada em 54,2% (71 de 131; [1,76-25,71]; p = 0,0245) para o grupo do tofacitinibe 5 mg versus placebo, 40,5% (53 de 131). Melhoria do HAQ-DI de 0,5 ou mais foi observada em 35,9% (47 de 131; [4,52-26,01]; p = 0,0053) do tofacitinibe 5 mg versus placebo, 20,6% (27 de 131). A proporção de pacientes com DAS28 < 2,6 em três meses foi de 6,7% (oito de 119); [0-10,10]; p = 0,0496) para o grupo do tofacitinibe 5 mg versus placebo (1,7%; dois de 120). Após seis meses, esse número aumentou para 8,2% (dez de 122) com tofacitinibe 5 mg versus placebo, 5% (seis de 120). No terceiro e no sexto mês, remissão definida pelo critério ACR/EULAR Boolean foi alcançada por 6,1% (oito de 132; [1,99-10,13]; p = 0,0035) de pacientes grupo do tofacitinibe 5 mg versus 0% no grupo placebo.<sup>12</sup>

Em relação aos desfechos relatados pelos pacientes (PRO - *Patient-reported outcomes*), aos três meses, as proporções de pacientes com respostas iguais ou superiores às diferenças

mínimas clinicamente importantes (MCDI - *minimum clinically important difference*) foram: 1. Avaliação global de atividade de doença – 41,88% no grupo placebo e 64,91% no grupo do tofacitinibe 5 mg ( $p < 0,001$ ); 2. Dor – 39,13% no grupo placebo e 69,30% no grupo do tofacitinibe 5 mg ( $p < 0,0001$ ); 3. Fadiga (Facit) – 38,60% no grupo placebo e 61,54% no grupo do tofacitinibe 5 mg ( $p < 0,0001$ ); 4. SF-36v2-componente físico – 49,14% no grupo placebo e 67,80% no grupo do tofacitinibe 5 mg ( $p < 0,05$ ) e 5. SF-36v2-componente mental – 37,07% no grupo placebo e 54,24% no grupo do tofacitinibe 5 mg ( $p < 0,05$ ).<sup>39</sup>

Em outro estudo de fase III, duplo-cego, controlado com placebo, 611 pacientes com AR em atividade, refratários ou intolerantes a pelo menos uma MMCD sintética ou biológica, foram randomizados em grupos de monoterapia com tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia ( $n = 243$ ), tofacitinibe 10 mg duas vezes ao dia ( $n = 245$ ) e placebo ( $n = 122$ ).<sup>13</sup> Uma subanálise com os pacientes que já haviam feito uso de TNFi ou outro agente biológico mostrou que 18 de 46 (42,9%) pacientes do grupo tofacitinibe 5 mg e 6 de 34 (17,7%) pacientes do grupo placebo alcançaram o critério de resposta ACR 20 aos três meses.

#### Segurança

Nos três primeiros meses do estudo fase III, 145 eventos adversos foram relatados em 71 dos 133 pacientes do grupo tofacitinibe 5 mg (53,4%) versus 167 eventos adversos em 75 dos 132 pacientes do grupo placebo (56,8%). Nesse período, os eventos adversos mais comuns foram diarreia (13 de 267; 4,9%), nasofaringite (11 de 267; 4,1%), cefaleia (11 de 267; 4,1%) e infecção do trato urinário (oito de 267; 3,0%) nos grupos do tofacitinibe (5 mg e 10 mg) e náusea (nove de 132; 6,8%) no grupo placebo. Eventos adversos sérios ocorreram em quatro dos 267 pacientes (1,5%) tratados com tofacitinibe (dois no de 5 mg e dois no de 10 mg) e seis nos 132 pacientes (4,5%) do grupo placebo. Nenhum evento infeccioso sério foi reportado. Oito pacientes (6%) descontinuaram o protocolo devido a eventos adversos no grupo tofacitinibe 5 mg versus 7 (5,3%) no grupo placebo.<sup>12,13</sup>

#### Há evidência da indicação do uso da vacina contra herpes zoster em pacientes que farão uso de tofacitinibe?

A prevenção do herpes zoster (HZ) é de grande interesse para os pacientes com AR, já que apresentam maior risco de desenvolver a infecção, quando comparados à população em geral.<sup>40,41</sup>

No Brasil, a vacina para a prevenção do HZ e suas complicações contém vírus vivos atenuados, com 14 vezes mais antígenos do que a vacina de varicela do mesmo fabricante. É licenciada para o uso em indivíduos a partir de 50 anos. Segundo o Guia de Imunização elaborado em 2014 pelas Sociedades Brasileiras de Imunizações (SBIIm) e de Reumatologia (SBR), seu uso deve ser evitado em pacientes com imunossupressão grave medicamentosa ou causada por doença. Pode, no entanto, ser indicada em pacientes com imunodepressão leve. Pacientes com doenças crônicas podem ser vacinados, exceto nas situações de imunossupressão grave e se estiverem em uso de agentes biológicos.<sup>42</sup>

No momento, entretanto, há escassez de informações sobre segurança e eficácia da vacina em populações com AR. Faltam estudos que avaliem sua utilidade entre pacientes que recebem diferentes regimes imunossupressores, incluindo o tofacitinibe.<sup>40</sup>

Sabendo que a vacinação é a medida preventiva de maior impacto na diminuição da ocorrência de infecção em qualquer faixa etária, o Consenso de 2012 da SBR sobre vacinação em pacientes com AR recomenda a revisão e atualização do cartão vacinal antes do início do uso de MMCD sintéticos ou biológicos. Dentre as vacinas está incluída a de herpes zoster, para pacientes a partir de 50 anos.<sup>43</sup>

Da mesma forma, o ACR recomenda a administração da vacina antes do início do tratamento com MMCD sintéticos ou biológicos, em pacientes com AR acima de 50 anos. Durante o uso de MMCD sintéticos, a vacina também pode ser aplicada, mas não está recomendada durante o uso de MMCD biológicos.<sup>1,3,4</sup> O uso de tofacitinibe não foi contemplado nessas recomendações.<sup>40,44,45</sup>

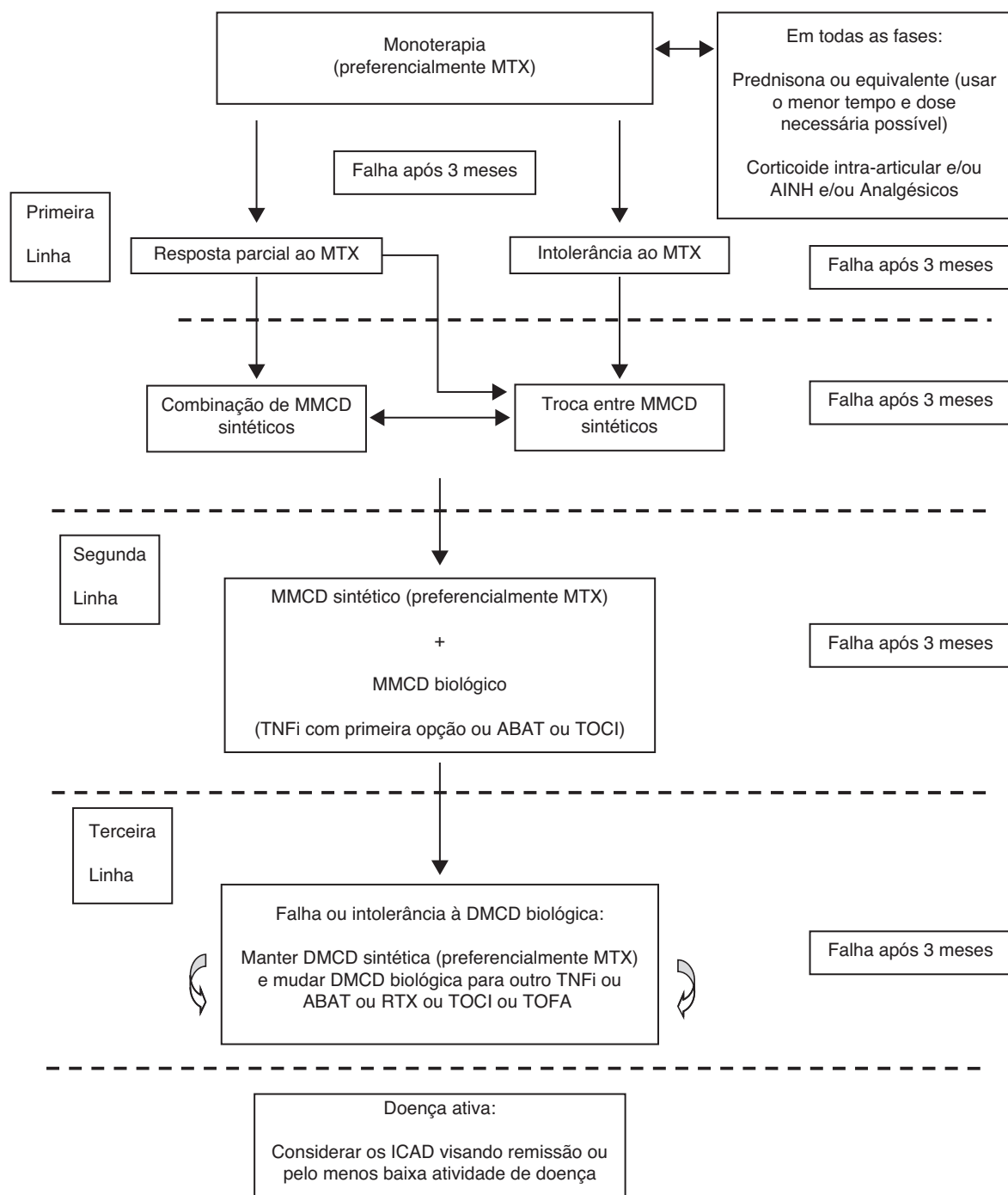
É importante salientar que a vacina não está disponível na rede pública e nem é coberta pela maioria dos convênios e seguros de saúde.

#### Posicionamento da Comissão de artrite reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o uso de tofacitinibe para o tratamento da artrite reumatoide no Brasil

Com base nas evidências anteriormente apresentadas, e considerando os dados disponíveis sobre eficácia, segurança e custo das medicações disponíveis para tratamento da doença no Brasil, a Comissão de AR da SBR, após processo de discussão e votação de propostas, estabeleceu o seguinte posicionamento sobre o uso de tofacitinibe para o tratamento da AR no Brasil: “Tofacitinibe, em monoterapia ou em associação com o MTX é uma opção para os pacientes com AR em atividade moderada ou alta, após falha de pelo menos dois esquemas com diferentes MMCD sintéticos e um esquema de MMCD biológico”. O grau de concordância com essa recomendação foi 7,5.

A Comissão de AR considera que é necessário estabelecer uma recomendação circunstancial e objetiva, que auxilie o reumatologista na tomada de decisão sobre o uso dessa nova medicação no fluxograma de tratamento da AR. Mas também consideramos, e isso ficou bastante claro em função de um processo de votação e discussão bastante debatido, que, em determinadas condições e em cenários clínicos bastante específicos, poderia ser indicado, a critério médico, o uso do tofacitinibe mais precocemente, uma vez que, como apresentado, há evidências da eficácia da droga em diferentes momentos no tratamento da AR.

A decisão dessa comissão de especialistas, de indicar o uso de tofacitinibe após falha a pelo menos dois esquemas diferentes com MMCD sintéticos e um esquema de MMCD biológico, levou em consideração, principalmente, o ainda restrito período de experiência pós-venda, o que, a nosso ver, limita as informações pertinentes sobre segurança, em comparação com outras medicações já em uso para o tratamento da AR. Esse posicionamento poderá ser revisto nos próximos anos,



ABAT, abatacepte; AINH, anti-inflamatório não hormonal; MMCD, medicamento modificador do curso da doença; MTX, metotrexato; RTX, rituximabe; TNFi, inibidores do fator de necrose tumoral; TOCI, tocilizumabe; TOFA, tofacitinibe.

**Figura 1 – Fluxograma atualizado de tratamento medicamentoso para a artrite reumatoide no Brasil, proposto pela Comissão de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia.**

com a maior experiência adquirida com o uso do medicamento.

#### Atualização do fluxograma de tratamento da artrite reumatoide no Brasil

A [figura 1](#) sintetiza o fluxograma atualizado de tratamento medicamentoso para a AR no Brasil, proposto pela Comissão de AR da SBR.

#### Conclusão

O posicionamento atual da Comissão de AR da SBR é, apesar da eficácia clínica comprovada do tofacitinibe em pacientes com AR que falharam com MMCD sintéticos e ou biológicos, é sugerido que seu uso seja considerado na falha de pelo menos dois esquemas de MMCD sintéticos e ao menos um esquema de MMCD biológico, pela menor experiência

clínica com essa droga em longo prazo na prática clínica.

## Conflitos de interesse

Licia Maria Henrique da Mota é consultora/palestrante dos laboratórios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Hospira, Lilly, Pfizer, Roche e UCB. Cleandro Pires de Albuquerque informa ter recebido subvenções, honorários pessoais e apoio não financeiro de Pfizer; subvenções, honorários pessoais e apoio não financeiro de Abbvie; subvenções, honorários pessoais e apoio não financeiro de AstraZeneca; subvenções e apoio não financeiro de Janssen e apoio não financeiro de Bristol-Myers-Squibb, todos não referentes ao trabalho apresentado. Rodrigo Aires Corrêa Lima é palestrante dos laboratórios Abbvie, Pfizer Janssen e UCB. Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro faz consultorias para os laboratórios Abbvie, Astra-Zeneca, Bristol Myers Squibb, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche, RuiYi, Sanofi. Ieda Maria Magalhães Laurindo é palestrante e/ou consultora dos laboratórios Abbvie, Astra-Zeneca, Bristol, GSK, Lilly, Janssen, Pfizer, Roche e UCB. Manoel Barros Bertolo leciona aulas para os laboratórios Pfizer, Abbvie, Roche, Janssen e Aventis. O autor faz pesquisas clínicas para os laboratórios MSD, Bristol, Aventis e Roche. Paulo Louzada Júnior fez serviços para os laboratórios UCB e Roche. Rina Dalva Neubarth Giorgi é honorária em pesquisa clínica dos laboratórios UCB, HGS (GSK), Sanofi-Aventis e Roche; e de consultoria e aulas dos laboratórios BMS, Pfizer, Janssen e Lilly. Ricardo Machado Xavier é palestrante, consultor ou recipiente de verbas de pesquisa ou apoio para participação em eventos científicos dos laboratórios Abbvie, Hospira, Janssen, Lilly, Pfizer, Roche. Os outros autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492-509.
- da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(3):199-219.
- da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(2):152-74.
- Pereira IA, Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(4):474-95.
- Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(2):158-83.
- O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 2:i111-5.
- Diário Oficial da União - Suplemento Anvisa-DOU1-Edição nr 237 de 08/12/2014 Pag. 13. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1010&pagina=13&data=08/12/2014> [Acessado em 19/06/2015].
- Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2007; 7:16.
- Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):253-61.
- van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-19.
- van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559-70.
- Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451-60.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495-507.
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2377-86.
- Zhang X, Liang F, Yin X, Xiao X, Shi P, Wei D, et al. Tofacitinib for acute rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drug (MMCD): a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2014;33(2):165-73. Feb [citado em 25/04/2015] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24389749>. [Acessado em 10/06/2015].
- Song GG, Bae S-C, Lee YH. Efficacy and safety of tofacitinib for active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate or disease-modifying antirheumatic drugs: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2014;29(5):656-63. Oct [citado em 31/03/2015]; Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4164730&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Acessado em 08/06/2015].
- Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2013;14:332. Jan [citado em 29/03/2015]; Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4222887&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Acessado em 12/06/2015].
- He Y, Wong AYS, Chan EW, Lau WCY, Man KKC, Chui CSL, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2013;14:298. Jan [citado em 29/03/2015]; Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3819708&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Acessado em 28/05/2015].
- Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and



- meta-analysis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2013;32(10):1415-24. Oct [citado em 03/03/2015]; Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3778229&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Acessado em 10/06/2015].
21. Kaur K, Kalra S, Kaushal S. Systematic review of tofacitinib: a new drug for the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* [Internet]. 2014;36(7):1074-86. Jul 1 [citado em 23/04/2015]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25047498> [Acessado em 16/06/2015].
  22. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009;60(7):1895-905. Jul [citado em 28/02/2015]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19565475> [Acessado em 30/05/2015].
  23. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012;64(4):970-81. Apr [citado em 19/04/2015]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006202> [Acessado em 11/06/2015].
  24. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H. Tofacitinib (CP-690,550), an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week phase 2 b study [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2011;63 Suppl 10:2192 [Acessado em 09/06/2015].
  25. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011;63(8):1150-8. Aug [citado em 01/04/2015]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21584942> [Acessado em 02/06/2015].
  26. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich S. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2014;1-25. Dec 11 [citado em 03/05/2015]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25496464>. [Acessado em 05/06/2015].
  27. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Saxis S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012;64(3):617-29. Mar [citado em 19/04/2015]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21952978> [Acessado em 05/06/2015].
  28. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM, et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010;69(2):413-6. Feb [citado em 19/04/2015]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587388> [Acessado em 12/06/2015].
  29. Krishnaswami S, Kudlacz E, Wang R, Chan G. A supratherapeutic dose of the Janus kinase inhibitor tasocitinib (CP-690,550) does not prolong QTc interval in healthy participants. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011;51(9):1256-63. Sep [citado em 05/05/2015]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21148043> [Acessado em 04/06/2015].
  30. Cohen S, Zwillich SH, Chow V, Labadie RR, Wilkinson B. Co-administration of the JAK inhibitor CP-690,550 and methotrexate is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis without need for dose adjustment. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2010;69(2):143-51. Feb [citado em 03/05/2015]; Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2824475&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. [Acessado em 25/05/2015].
  31. Lee EB, Fleischmann RM, Hall S, van Vollenhoven RF, Bradley J, Gruben D, et al. Radiographic, clinical and functional comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis [Abstract]. *Arthritis Rheum*. 2012;64 suppl:1049 [Acessado em 05/06/2015].
  32. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol* [Internet]. 2014;41(5):837-52. May [citado em 03/05/2015]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692527> [Acessado em 17/06/2015].
  33. Maiga M, Lun S, Guo H, Winglee K, Ammerman NC, Bishai WR. Risk of tuberculosis reactivation with tofacitinib (CP-690550). *J Infect Dis* [Internet]. 2012;205(11):1705-8. Jun [citado em 05/05/2015]; Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3415851&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Acessado em 02/06/2015].
  34. Curtis JR, Xie F, Chen L, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011;63(2):346-51. Feb [citado em 05/05/2015]; Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3031757&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Acessado em 03/06/2015].
  35. Curtis JR, Lanus A, John A, Johnson DA, Schulman KL. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012;64(12):1819-28. Dec [citado em 05/05/2015]; Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3508293&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Acessado em 06/06/2015].
  36. Lundquist LM, Cole SW, Sikes ML. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. *World J Orthop* [Internet]. 2014;5(4):504-11. Sep 18 [citado em 29/03/2015]; Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4133456&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Acessado em 28/05/2015].
  37. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* [Internet]. 2015;67(1):117-27. Jan [citado em 25/04/2015]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25303044> [Acessado 29/05/2015].
  38. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, Soma K, Wang L, Riese R. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr 22. pii: annrheumdis-2014-205847. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205847 [Acessado em 05/06/2015].
  39. Strand V, Burmester GR, Zerbini CAF, Mebus CA, Zwillich SH, Gruben D and Wallenstein Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid

- arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis Care & Research*. 2015;67:475-83.
40. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(10):2675-84.
41. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1431-8.
42. Pileggi GS, Ballalai I, Brenol C, et al. Guia de Imunização SBIm/SBR-Reumatologia. 2014/15.
43. Brenol CV, da Mota LM, Cruz BA, Pileggi GS, Pereira IA, Rezende LS, et al., Brazilian Society of Rheumatology. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(1):4-23.
44. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625-39.
45. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. (CDC) ACoIPACfDCaP. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-5):1-30, quiz CE32-34.